UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

Année 1973 THESE N° 132

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Ralph BAUBEAU

Né le 23 Avril 1947 à RABAT (Maroc)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LE PRONOSTIC ACTUEL DE LA MALADIE DE BASEDOW

Président : Monsieur H. BRICAIRE , Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548009_0013

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

Année 1973 THESE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Ralph BAUBEAU

Né le 23 Avril 1947 à RABAT (Maroc)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LE PRONOSTIC ACTUEL DE LA MALADIE DE BASEDOW

Président : Monsieur H. BRICAIRE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme,

A ma petite fille, en témoignage de l'affection que je leur porte,

A mes parents ,

A ma famille ,

A mes amis .

A Monsieur le Professeur BRICAIRE, qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, en témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A mes maîtres des hôpitaux ,

M. le Pr LE BEAU ,

M. le Pr LOEPER ,

M. le Pr FACQUET ,

M. le Dr HIRTZMANN ,

M. le Dr BAMBERGER ,

M. le Dr DECKER.

Vu le Président de Thèse

M. BRICAIRE

Vu le Doyen de la Faculté

M. CASTAIGNE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

M. MALLET

I. Introduction .

Les premières descriptions de la maladie de Basedow répondaient anatomiquement à une hyperplasie diffuse de l'épithélium thyroïdien avec sécrétion excessive et anormale, et cliniquement, à une augmentation de volume de la glande thyroïde, de la tachycardie, une exophtalmie, du tremblement, une élévation marquée du métabolisme basal, une perte pondérale. Rien ne semblait pouvoir être opposé à une évolution qui spontanément aboutissait à la cachexie, à l'insuffisance cardiaque et donc, non rarement, à la mort.

Cette situation dramatique existait encore il y a quelque cinquante ans, puisqu'on ne disposait pas de traitement médical valable ; l'hormonologie, la biochimie, l'immunologie, en étaient encore à leurs tout premiers débuts, si même elles existaient. On avait bien conscience de l'hyperfonction thyroïdienne, donc de la nécessité de la juguler, par la chirurgie, par la radiothérapie; mais dans les deux cas, les succès étaient rares, la mortalité élevée.

Actuellement, selon les termes récemment utilisés par GILBERT DREYFUS, "la maladie de Basedow est devenue une maladie docile dont on ne devrait plus mourir". Mais par un curieux et inattendu paradoxe, les

complications graves de l'hyperthyroïde apparaissent, aujourd'hui, comme secondaires à des mesures thérapeutiques qui précisément ont radicalement transformé le pronostic de l'affection, qu'il s'agisse de moyens médicaux, radiothérapiques, ou chirurgicaux.

Dans la grande majorité des cas, le goitre exophtalmique est correctement traité, et les résultats sont satisfaisants. Toutefois, il arrive encore que les thérapeutiques dépassent leur but, et que l'on assiste à des accidents que l'on peut qualifier d'iatrogènes, et qui devraient, en théorie pouvoir être évités. Notre attention a été en particulier éveillée sur deux ordres de complications non exceptionnelles de la maladie de Basedow :

- la crise thyrotoxique ,
- l'hypothyroïdie susceptible d'apparaître à la suite d'un traitement isotopique radio-actif, ou d'une exérèse chirurgicale de la glande hyperplasiée.

Si bien qu'après avoir,initialement, connu un très sombre pronostic spontané, faute de méthodes thérapeutiques efficaces et sans risques vitaux, la maladie de Basedow bénéficie de nos jours d'une relative bénignité dans la mesure où elle est correctement traitée, les seuls dangers persistants pouvant être inscrits au passif de traitements qui ont dépassé leur but, du fait de réactions imprévisibles de l'organisme.

C'est donc là un aspect des plus intéressants de la maladie de Basedow et de ses traitements, et qui nous a paru mériter une étude d'ensemble. Celle-ci comprendra :

- un "Historique" , au cours duquel seront indiqués les principaux travaux qui ont jalonné ces dernières décennies, et fait passer la maladie de Basedow d'abord mortelle, puisqu'au-dessus des ressources de la thérapeutique du temps, à une période d'interventions médicales et chirurgicales grevée encore d'une lourde mortalité, et finalement à ces dernières années qui connaissent certainement un progrès décisif dans les traitements

et leurs résultats immédiats et éloignés ;

- une étude de la crise thyrotoxique, telle qu'elle se présentait spontanément naguère, telle qu'elle risque encore de survenir de nos jours, à la suite d'un traumatisme, d'une infection, et surtout d'une intervention chirurgicale sur la thyroïde, mais aussi en dehors d'elle ;
- une étude, enfin, de l'hypothyroïdie, de l'unsuffisance thyroïdienne parfois tardive chez des sujets traités par l'iode radio-actif, ou par la chirurgie.

Dans la plupart des accidents iatrogènes observés chez l'hyperthyroïdien traité, l'évolution ne saurait être fatale. Elle peut cependant être assez sévère pour que l'attention ne se relâche pas ; il ne faut en effet pas oublier qu'entre hyperthyroïdie traitée et hyperthyroïdie guérie, persiste une marge que tous les efforts doivent tenter de réduire, en attendant de la supprimer totalement.....

II. Historique .

" Il y a cinquante ans, en l'absence de tout traitement médical valable, les basedowiens, tout en résistant de façon curieuse à la tuberculose, évoluaient presqu'immanquablement vers la cachexie, ou l'insuffisance cardiaque irréversible" (GILBERT DREYFUS). Vers les années 1930, on disposait bien, déjà, de la chirurgie et de la radiothérapie, Mais leurs résultats, nous allons le voir, étaient loin d'être satisfaisants, ce qui est, nous semble-t-il, explicable par les conceptions unicistes de la physiopathogénie de l'hyperthyroïdie. LABBE, BERARD et leurs élèves, en 1930, puis PETIT DUTAILLIS en 1939, réunissaient, sous le signe de l'hypersécrétion de la thyroxine, la maladie de Basedow et l'adénome toxique. Les conséquences pratiques en étaient que des indications thérapeutiques communes leur étaient indistinctement appliquées : iode, radiothérapie, thyroïdectomie subtotale. L'iodothérapie fut progressivement abandonnée, pour être actuellement remise à l'honneur, mais dans des conditions beaucoup plus satisfaisantes, tenant compte des acquisitions physiopathologiques et biochimiques récentes. La radiothérapie représentait une méthode qu'aujourd'hui on considère comme aveugle et mal codifiée. Elle était alors grevée d'une proportion élevée d'échecs estimée à 60 pour 100 ; on l'a surtout accusée, à bon droit semble-t-il, d'être responsable d'une cancérisation tardive aussi bien de la thyroïde elle-même que des structures hypopharyngées et même des téguments sus-jacents,

La thyroïdectomie subtotale a été pratiquée lors de la poussée aiguë ; pour en réduire les risques, on avait bien pensé adopter une technique en deux temps. Mais on dut reconnaître qu'elle était grevée d'une très lourde mortalité, puisque les statistiques d'alors ne craignaient pas de fixer à près de 20 pour 100 la fréquence, le lendemain de l'intervention, d'une crise thyréotoxique invariablement mortelle. Dans les résultats éloignés, les problèmes n'étaient pas moindres, avec des séquelles locales et générales, des récidives basedowiennes, des complications oculaires.

Dans l'ensemble, ces faits appartiennent à l'histoire et il existe de nos jours une entité nouvelle que l'on peut appeler l'hyperthyroïdie traitée, très proche souvent de l'hyperthyroïdie guérie. Certes, en 1935 encore H. ZONDEK décrivait la crise thyroïdienne et sa forme comateuse. Mais si J. MAHAUX en 1945 lui consacrait une étude détaillée, c'est que les récentes acquisitions n'étaient pas encore passées dans le domaine des applications pratiques courantes : nous voulons parler de la découverte des antithyroïdiens de synthèse en 1941, des premiers essais thérapeutiques avec l'iode radioactif en 1942 ; enfin des précisions obtenues, grâce aux méthodes radioisotopiques, ont permis à partir de 1948 de préciser ce qu'est l'adénome toxique, et par conséquent de mieux définir, sur le plan thérapeutique, les mesures à lui appliquer et qui ne sont pas nécessairement celles qui sont indiquées dans la maladie de Basedow, loin de là.

Le diagnostic d'adénome toxique est établi sur cartographie isotopique: la constatation d'un nodule hypercaptant implique l'indication opératoire, et l'on est ainsi retourné à l'énucléation telle qu'elle avait été naguère envisagée par PLUMMER et qui n'a pas été détrônée par le traitement radioisotopique. Le résultat est pratiquement toujours satisfaisant sous réserve d'un contrôle cartographique post-opératoire, afin de ne pas laisser subsister

un foyer toxique camouflé derrière le nodule excisé qui seul aura été remarqué Le goitre multinodulaire toxique a lui aussi bénéficié et d'un meilleur diagnostic, et d'une chirurgie thyroïdienne plus étendue que celle qui s'attaque à l'adénome unique.

La maladie de Basedow se dégageait ainsi avec ses particularités anatomocliniques, biologiques, et donc thérapeutiques : antithyroïdiens de synthèse, thyroïdectomie subtotale, iode radio-actif. L'hyperthyroïdie ainsi traitée aboutit à la guérison dans 50 à 75 pour 100 des cas. Les insuccès, les résultats incomplets, les récidives se partagent évidemment les cas restants, mais il faut leur ajouter certains accidents en relation directe avec le traitement appliqué. L. DE GENNES dans son "Traité des maladies des glandes endocrines", ne manquait pas d'y faire référence. WEAVER, JONES et SMITH en 1956 décrivaient des cas de coma thyrotoxique d'origine iatrogène. LAMBERG en 1959 apporte des exemples de crises thyroïdiennes "médicales". L'année suivante, WELDSTEIN, SLODKI et collaborateurs publient une étude clinique de la crise thyroïdienne,dont SHELTON la même année apporte des exemples personnels. GUY LAROCHE en 1962 insiste sur la gravité persistante du pronostic des crises thyrotoxiques des basedowiens ; elles avaient été responsables des deux tiers des décès post-opératoires, parce qu'on ne savait pas préparer les malades à la thyroïdectomie. Mais en 1962 alors que l'iodothérapie, les antithyroïdiens de synthèse ont transformé la situation, le risque n'en persiste pas moins ; nous en rappellerons plus loin la description qui reste d'actualité, même si l'accident s'est raréfié depuis ces dix dernières années.

DANOWSKI, en 1962 également, dans son Traité de "Clinical endocrinology ne manque pas de mentionner la crise thyrotoxique, comme le fera très en détail, deux ans plus tard, VAN CAUWENBERGE. Même correctement traitée, l'hyperthyroïdie n'échappe pas toujours aux complications cardiaques, comme

le montre J. JOLY en 1964. On comprend alors que soient accueillies avec faveur de nouvelles méthodes thérapeutiques, telle la guanéthidine (BRICAIRE et JOLY 1965). Ce qui n'empêche pas BASTENIE et CAUCHIE, en collaboration avec STERNON, de rapporter en 1966 dix cas de crise thyrotoxique spontanée. Les traitements médicaux de l'hyperthyroïdie n'en poursuivent pas moins leur progression (BRICAIRE et JOLY 1967). Mais les nouvelles techniques ne sont pas exemptes de risques à longue échéance. L'iode radio-actif, entre autres, accusé, sans doute à tort, d'entraîner une cancérisation locale ou à distance, d'avoir des incidences gonadiques, voire même génétiques, est par contre responsable de certaines hypothyroïdies, qu'il sera d'ailleurs possible d'éviter (BRICAIRE, MAUVAIS-JARVIS, NETTER, VALLEE, PEQUIGNOT 1968). Cependant, la même année 1968, BERGER PEYRIN et BRIERE dénoncent la fréquence des hypothyroïdies tardives après traitement de l'hyperthyroïdie par iode radio-actif : il s'agit d'une très sérieuse enquête avec un recul de cinq à douze ans portant sur 96 malades : nous y reviendrons. SALTIEL, SCHAISON et VALCKE en 1969 exposent les conceptions physiopathologiques modernes de la maladie de Basedow et donnent au L.A.T.S. une importance particulière : il s'agit peut-être d'une affection auto-immune, auto-entretenue, ce qui peut imprimer à son traitement une orientation nouvelle. GUINET en 1970 décrit ce qu'il appelle l'hyperthyroïdie traitée, entité nouvelle née des méthodes thérapeutiques actuelles, proche de l'hyperthyroïdie guérie, mais non totalement identifiable à elle. La question continue à préoccuper les plus grands spécialistes, puisqu'en 1970 H. BRICAIRE et J. LEPRAT définissent encore "les problèmes thérapeutiques actuels de l'hyperthyroïdie", ce qui sous entend qu'ils ne sont pas tous totalement résolus.

Chez les Basedowiens non traités, ORGIAZZI, POUSSET et DURAND étudient simultanément les anticorps anti-microsomiaux et le L.A.T.S. L'affection est donc là encore abordée sous son aspect immunologique possible. BRICAIRE en

1971 publie ses résultats avec un agent bêta-bloquant et GILBERT DREYFUS en 1972 fait un bilan du traitement et de ses résultats chez les Basedowiens : la mortalité devrait totalement disparaitre .....

III. La crise thyrotoxique. Pronostic actuel.

Il y a lieu de distinguer, encore de nos jours, entre crise thyroïdienne spontanée, et crise thyroïdienne aiguë post-opératoire, qui a pratiquement disparu.

La crise thyrotoxique spontanée continue à être considérée comme relativement fréquente. Mais cette forme n'est qu'apparemment spontanée, puisqu'elle est souvent secondaire à un choc émotionnel, à un traumatisme banal, mais aussi à l'interruption intempestive d'un traitement antithyroïdien, à une infection récente. On devrait donc soit éviter une erreur thérapeutique, soit saisir des circonstances étiologiques susceptibles de favoriser l'apparition de la crise et agir en conséquence. C'est ce qui ressort d'une série de dix cas de crise thyrotoxique "spontanée" rapportée par BASTENIE et collaborateurs et parmi lesquels en définitive, deux seulement n'ont pas permis de détecter une cause quelconque. De toute façon un diagnostic précoce est possible, ce qui permet d'instaurer rapidement le traitement efficace approprié.

Les dix malades de BASTENIE ont présenté une crise spontanée, c'est-à-dire survenue indépendamment de toute intervention chirurgicale, thyroïdienne ou extra-thyroïdienne de toute irradiation de la thyroïde, par rayons X, par isotopes.

Dans tous ces cas, il s'agissait d'une hyperthyroïdie antérieurement diagnostiquée avec une forme grave, estimée à ++++ dans neuf cas, le dernier ayant été reconnu un cancer de la thyroïde. Le goitre était nodulaire dans deux cas, diffus dans sept cas. Au moment de la crise, l'hyperthyroïdie datait

- deux fois de trois mois
- une fois de quatre mois
- deux fois de cinq mois
- une fois de six mois
- deux fois de sept mois
- une fois d'un an
- une fois de cinq ans

Dans l'ensemble, c'est donc au début de l'hyperthyroïdie reconnue que la crise a éclaté. L'amaigrissement présent dans huit cas sur dix, avait été massif dans six cas, avec des pertes pondérales de 10, 13, 15 17, 20 et 25 kg respectivement. Le métabolisme basal était lui aussi très augmenté de + 51 %,+ 65 %, + 68 %, + 75 %, + 91 %, + 91 %, + 107 %. Le taux de cholestérol était dans l'ensemble bas ; quant aux épreuves de fixation d'I3I I elles ont été typiques.

Les facteurs déclenchants ces crises dites spontanées doivent être soulignés ; dans six cas on relève soit une absence soit un arrêt du traitement ; chez deux malades on retrouve des antécédents infectieux récents ; dans un cas, un acidose diabétique ; enfin dans le cas de cancer, ce sont les métastases qui semblent bien avoir été responsables de la crise thyrotoxique.

Le syndrome prémonitoire présente des caractères qu'il importe de connaître et surtout de ne pas méconnaître.

Dans tous les cas, la crise s'installe rapidement :

- en six heures dans un cas
- en douze heures dans un cas
- en quatorze heures dans un cas
- en 24 heures dans quatre cas
- en 48 heures dans trois cas.

La tachycardie est constante;

- à 100 dans un cas
- à 108 dans deux cas
- à 110 dans un cas
- à 124 dans un cas
- à 128 dans un cas
- à 130 dans un cas
- à 140 dans un cas
- à 144 dans un cas
- à 148 dans un cas.

L'agitation est un autre symptôme non moins constant et accusé puisqu'il était présent huit fois sur dix dans cette sériede BASTENIE, dont cinq fois à l'intensité de +, une fois à l'intensité de ++, une fois à l'intensité +++ et une fois à l'intensité ++++. Une température supérieure à 38° a été enregistrée trois fois sur dix, une adynamie dans trois cas.

Le coma présente des caractères variables d'un cas à l'autre : vigile dans deux cas, moyen dans trois cas, un coma extrêmement profond, carus, dans cinq cas. Six malades avaient une température égale ou supérieure à 39°. Dans tous les cas l'hypotonie musculaire a été extrême, avec deux fois le signe essentiel de chute du maxillaire. La dyspnée intense a dépassé 30 à la minute dans 9 cas sur 10, et même 50 dans deux cas. Outre la

tachycardie constante, on note fréquemment (40 % des cas) une arythmie, une différentielle élevée. Les signes méningés discrets ne sont pas fréquents (30 %) mais parfois on peut constater un ictus. Les réflexes tendineux peuvent être très vifs ou faibles, et même parfois abolis.

Le syndrome biologique est intéressant ; mais à vrai dire, on ne possède sur lui que des renseignements obtenus pendant la crise et non au cours de la période prémonitoire, et ces données sont assez variables. C'est ainsi que la kaliémie peut être normale, abaissée ou augmentée ; que le liquide céphalo-rachidien ne reflète pas absolument les signes méningés lorsque ceux-ci existent. Par contre l'iode organique du plasma s'avère toujours augmenté, avant comme pendant le coma. Quatre évolutions fatales sur dix cas de BASTENIE ont donné lieu à des vérifications anatomiques, qui ne sont pathognomoniques qu'au niveau de la thyroïde : celle-ci montre évidemment un aspect d'hyperactivité. Ont été parfois constatées des altérations hépatiques, une atrophie des surrénales, du myocarde. Malgré ces constatations biologiques et anatomiques, la pathogénie du coma thyrotoxique n'est pas complètement élucidée. Elle n'a en fait donné lieu qu'à des hypothèses non vérifiées :

- la responsabilité d'une nécrose hépatique ne peut être retenue, étant donnée son inconstance ;
- l'hypokaliémie est elle aussi invoquée, mais elle est modérée, et inconstante. Elle est provoquée par l'hyperthyroïdie, et donc n'est pas responsable du coma qui, en définitive, représente une manifestation de l'hyperthyroïdie grave. Les preuves en sont, d'ailleurs, l'élévation de la température, la tachycardie, l'asthénie, l'élévation de l'iode organique du plasma, l'hypocholestérolémie. MAHAUX avait avancé l'hypothèse d'une baisse de la thyroxinémie, ce qu'infirment les travaux ultérieurs en par-

ticulier de WAHLBERG et LAMBERG . Il n'existe pas de modification, qualitative ou quantitative, du métabolisme iodé intra-thyroïdien par rapport à ce que l'on constate dans l'hyperthyroïdie en dehors de toute crise. Pour eux la crise thyrotoxique provient d'une modification du métabolisme hormonal au niveau des tissus périphériques, explication défendue également par WIENER et LINDEBOOM surtout dans les cas où l'iode organique plasmatique est peu élevé . Mais il ne suffit pas de constater cette anomalie, on voudrait pouvoir lui donner une explication.

- accélération du phénomène de dé-iodination,
- liaison des hormones aux protéines, intra ou extra-cellulaires,
- action anti-métabolique d'hormones analogues,
- activation de certains facteurs intra-cellulaires favorisant le découplage oxydation - phosphorylation.

Plus récemment, deux autres phénomènes ont été invoqués, l'épuisement des surrénales, la synergie thyro-catécholamines.Dans l'hyperthyroïdie sévère, les surrénales sont très stimulées puisque les hormones thyroïdiennes intensifient la consommation de cortisol. Mais à l'inverse, une hypothyroïdie cortigénique se produit parce que la cortisone diminue l'accumulation d'iode dans la thyroïde chez les sujets normaux, comme si la cortisone freinait la transformation de la tétra-iodothyronine en tri-iodothyronine, qui est plus active. A la vérification anatomique de sujets ayant succombé à une crise thyrotoxique, on a parfois trouvé une atrophie, une délipoïdisation des surrénales, les stéroïdes urinaires peuvent être abaissés. Les catécholamines urinaires ne sont pas modifiées chez les Basedowiens, même au cours de la crise thyroïdienne. Mais il existe une hypersensibilité vasculaire vis-à-vis de la nor-adrénaline, la synergie thyro-catécholamine, intense se manifestant par la tachycardie, le tremblement, l'agitation

psychomotrice, tous symptômes sensibles à l'administration de sympathicoplégiques.

Sur le plan pratique, il faut donc bien connaître les signes prémonitoires qui chez l'hyperthyroïdien annoncent la crise thyrotoxique ; tachycardie très importante, fièvre, agitation ou adynamie, et cela même en présence d'un syndrome infectieux qui paraît la cause première et unique du tableau. A la période d'état, la situation est dominée par les troublesde la conscience, la rougeur de la face, l'hyperpyrexie, la tachycardie, l'adynamie extrême allant jusqu'à la chute du maxillaire inférieur ; autant d'éléments qui doivent faire diagnostiquer la crise thyrotoxique alors même que l'hyperthyroïdie n'a pas encore été reconnue. On saura écarter d'autres diagnostics tels qu'encaphalite aiguë, coma vasculaire ou toxique de l'hyperthyroïdie, hypokaliémie de la paralysie périodique qui d'ailleurs peut s'associer non rarement à l'hyperthyroïdie. Le traitement s'inspire des données cliniques et biologiques et doit pouvoir éviter l'évolution si souvent fatale naguère. La thyroxine, dont l'emploi n'est pas justifié, s'est avérée dangereuse. Restent donc l'iode, la cortisone les antithyroïdiens contre l'excès d'hormone thyroïdienne, les sympathicoplégiques, la réserpine, la guanéthidine, qui luttent contre la synergie thyro-catécholamines, les antithermiques , et naturellement les mesures symptomatiques, réhydratation, glucose, correction de la déplétion potassique. Correctement appliqué le traitement doit assurer une évolution favorable. Sur ses dix cas, BASTENIE n'a obtenu que cinq guérisons, mais ces cas seuls avaient bénéficié d'une thérapeutique adéquate.

GUY LAROCHE dans un bilan établi en 1962 montrait les progrès réalisés en chirurgie thyroïdienne, puisque les décès grevaient auparavant la thyroïdectomie mal préparée, et aussi les interventions extra-thyroïdiennes.

L'iodothérapie garde la place essentielle dans la préparation des malades, puisque les antithyroïdiens de synthèse doivent être supprimés huit à dix jours avant l'intervention, et remplacés par l'iode. LEs crises post-opératoires sont donc devenues rares, mais restent les crisés post-infectieuses, pos-traumatiques, alors que la cause apparaît des plus bénignes : simple angine, avulsion dentaire, etc. En deux à six heures, apparaît un état grave, avec angoisse, agitation, hyperthermie, polypnée, sueurs profuses, sécheresse de la langue et de la peau, diarrhée,asthénie intense. Ces formes suraiguës sont mortelles en quelques heures ; moins intenses, elles se prolongeront quelques jours, l'état s'aggravant, devenant subcomateux puis comateux, avec cyanose, subictère, et syncope terminale.

Cette forme extrême poursuit GUY LAROCHE n'est pas absolument constante, et le traitement approprié peut assurer la guérison, mais faute de conceptions physiopathologiques univoques, ce traitement n'arrivait pas à être codifié : chute de la thyroxinémie, donc nécessité d'administrer de la thyroxine à forte dose, pour les uns ; responsabilité de l'hyperthyroïdie co nfirmée par les dosages ; perturbations hépatiques, douteuses. Guy LAROCHE se déclarait en faveur d'une crise neurovégétative,aiguë bouleversant toutes les défenses de l'organisme, les appareils endocriniens, surrénales surtout. Par conséquent, le traitement doit être le suivant :

dès apparition des premiers symptomes, le malade mis au calme complet, recevra des sédatifs, sera réhydraté, mais surtout l'iode sera administré à hautes doses ; un traitement cortisonique exercera son effet anti-choc.

On voit tout le chemin parcouru cette dernière décennie dans les conceptions physiopathogéniques et thérapeutiques relatives à la crise thyrotoxique des Basedowiens. La toute récente communication de

GIBLERT DREYFUS confirme la position actuelle adoptée par tous. L'auteur insiste sur la remise en honneur de l'iodothérapie, sur la valeur des antithyroïdiens de synthèse, peut-être supérieure à celle du lugol, sur l'intérêt des bêta-bloquants, tel le propranolol qui protègent les Basedowiens de l'effet adrénalinique chez eux si intense. En 1972 on peut déclarer que la crise thyroïdienne aiguë post-opératoire a disparu ; mais il en persiste encore de spontanées secondaires à l'arrêt intempestif d'un traitement antithyroïdien, à un choc émotionnel, à un traumatisme banal. On observe encore de temps à autre la forme décrite par WALDENSTROM sous le nom d'encéphalo-myopathie aiguë, poussées alarmantes chez un Basedowien, avec hypermétabolisme, symptomatologie psychique, myopathique, ou mixte. De telles formes évoluaient jadis régulièrement vers la mort, comportaient encore il y a une dizaine d'années une mortalité à 50 %. Sur treize cas récents, GILBERT DREYFUS a obtenu onze guérisons, en réduisant l'hypersécrétion thyroïdienne, en réhydratant le malade, en administrant un bêta-bloquant. Lorsqu'on se trouve devant la grande crise thyroïdienne aiguë, fulminante, il faut de toute nécessité recourir à la perfusion de plusieurs litres de sérum contenant de l'iodure de sodium à raison d'un gramme toutes les huit heures. Comme naguère indiquée par GUY LAROCHE, une réfrigération continue s'impose toujours ; enfin le bêta-bloquant le propranolol sera préféré aux corticoïdes, à la posologie de six fois quarante milligrammes par 24 heures. Les corticoïdes ont bien une action brillante, mais éphémère, et surtout contre-indiquée par la kaliopénie, signe d'effondrement du pool potassique échangeable. En cas de troubles musculaires importants, on donnera du potassium à forte dose ; en cas de troubles psychiques prédominants, l'halopéridol, le sulpiride et la chlorpromazine trouvent leurs indications respectives.

IV. L'hypothyroïdie iatrogène. Pronostic actuel.

Nous venons donc de voir que la crise thyrotoxique des Basedowiens se raréfie toujours davantage, qu'il s'agisse de formes post-opératoires, le malade étant de mieux en mieux préparé à la thyroïdectomie, ou de formes dites spontanées, par arrêt intempestif de traitement, par facteurs infectieux ou traumatiques même minimes. La connaissance des signes prémonitoires de la crise, la correction des troubles, ont fait régresser la mortalité sans cependant la supprimer totalement.

Un autre aspect des accidents qui guettent le Basedowien est, à l'inverse, l'hypothyroïdie post-thérapeutique, iatrogène, après mesures médicales, chirurgicales ou radiothérapiques. Ces hypothyroïdiens ont été considérés comme des hyperthyroïdiens sur-corrigés, sur-guéris. Dans la plupart des cas, l'insuffisance thyroïdienne est discrète, bien tolérée. Mais parfois elle prend une importance telle qu'elle apparaît aussi gênante, aussi dangereuse que l'était l'hyperthyroïdie primitive.

P. GUINET a récemment envisagé les différents aspects de ce qu'il appelle l'hyperthyroïdie traitée et donc également l'hyperthyroïdie guérie. Alors que le traitement de l'adénome toxique est aujourd'hui bien codifié, et d'efficacité pratiquement constante, la position est bien différente dans la maladie de Basedow, "où la guérison n'a pas toujours le caractère d'une restitutio ad integrum". Certes, avec les antithyroïdiens de synthèse, l'euthyroïdie est rétablie dans un délai de trois à six mois au plus, mais l'inhibition de l'hormonosynthèse n'est pas exclue d'un

effet goitrigène ; il n'est pas rare qu'un goitre jusque là inapparent se révèle. C'est pour pallier cet inconvénient que l'on avait pensé à adjoindre aux antithyroïdiens la thyroxine. Nous avons vu plus haut que ces indications paraissaient discutables à la lumière des résultats récents de dosages hormonaux. La thyroxine ne paraît justifiée, et sans risques que si l'hypothyroïdie est déjà atteinte. On peut reprocher aux antithyroïdiens leur incapacité à prévenir en toute certitude l'éventualité d'une rechute. Avec un recul allant jusque vingt ans, les statittiques anglo-saxonnes montrent que le taux de guérison des hyperthyroïdies se situe entre 41 et 72 pour100 En d'autres termes, un Basedowien traité médicalement et considéré comme guéri conserve un risque de récidive dans 50 % des cas.

C'est pour atteindre une guérison totale plus définitive que l'on a recours à la thyroïdectomie subtotale : celle-ci assure dans 70 pour 100 des cas la suppression du goitre, et avec elle l'élimination de tous les symptômes, cardiaques compris. Mais restent les trente cas sur cent. L'intervention par elle-même a perdu son caractère périlleux, encore que ses complications immédiates ne soient pas totalement supprimées : mort subite, crise toxique, vue plus haut, hématome suffocant, tétanie, paralysie des dilatateurs, paralysie récurrentielle. Des résections insuffisantes peuvent être suivies de la persistance de l'hyperthyroïdie, de rechutes toxiques ; les résultats peuvent être imparfaits : récidive nodulaire de compensation persistance de la rétraction palpébrale, protrusion, voire exophtalmie oedémateuse maligne avec ou sans myxoedème localisé prétibial, tachycardie ou arythmie complète séquellaire dans les cas d'évolution ancienne, mais surtout insuffisance thyroïdienne. Or, alors même que le bilan est positif on doit être plus exigeant dans la qualité des résultats. Il y a lieu d'ailleurs de distinguer entre les hypothyroïdies post-opératoires précoces

cliniques et biologiques, réalisées dès le troisième mois, et qui guérissent le plus souvent spontanément, et les hypothyroïdies tardives, dont la fréquence augmente avec le recul des observations : lo pour 100 à la première année, 25 pour 100 à la septième année qui suivent le traitement par iode radio-actif, "grand pourvoyeur d'hypothyroïdies iatrogènes". L'avenir de l'hyperthyroïdie traitée va donc dépendre du choix thérapeutique effectué, encore que chaque méthode comporte un coefficient de guérisons radicales se situant toujours entre 50 et 75 pour 100.

Les résultats imparfaits du traitement de l'hyperthyroïdie se classeront d'après les trois possibilités fonctionnelles suivantes :

- dans un contexte d'euthyroïdie, les troubles se présentent comme des séquelles non évolutives, habituellement sans grande gravité : goitre résiduel ou compensateur, rétraction palpébrale, exophtalmie simple ou maligne, arythmie complète fixée, dystonie neurovégétative, atteintes récurrentielles ou parathyroïdiennes ;
- en présence de la persistance ou de la reprise de l'hyperthyroïdie, un bilan précis permettra la reprise du traitement sur de nouvelles bases ;
- le passage en hypothyroïdie enfin sera plus ou moins facile à objectiver, et généralement à traiter.

GILBERT DREYFUS tout dernièrement, après avoir montré combien le pronostic des thyrotoxicoses s'était éclairci, dénonçait "un autre péril imputable aux traitements radicaux" . L'hypothyroïdie post-opératoire demeure discrète dans la moitié des cas, et aussi dissociée, passagère ; par contre l'hypothyroïdie secondaire au traitement par iode radio-actif risque d'être définitive : elle s'installe tardivement, après deux ans dans 10 % des cas, avec une progression de 3 % par an, pour être trouvée

au bout de vingt ans dans 25 ou 30 pour 100 des cas, sous une forme plus biologique que clinique, peu invalidante, risquant d'échapper ainsi au contrôle médical . Mais le risque cardio-vasculaire demeure, avec toujours la menace d'un infractus du myocarde" chez le Basedowien surguéri depuis de nombreuses années".

Nous verrons maintenant plus en détail ces hypothyroïdies tardives après traitement de l'hyperthyroïdie par le radio-iode 131 I. Dans un Colloque tenu en 1968, H. BRICAIRE, P. MAUVAIS-JARVIS, A NETTER, G. VALLEE et H. PEQUIGNOT ont évalué les risques lointains du traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif.

Les risques génétiques et gonadiques, étant écartés, ou laissés en suspens faute de données suffisamment précises, reste au premier plan le risque d'hypothyroïdie, affirmé par les statistiques de ces dernières années . Nous trouvons en effet des taux de fréquence de 30 à plus de 50 pour 100 ; TUBIANA, en 1967 calculait que sur 297 cas d'hyperthyroïdies traités par iode radio-actif, une hypothyroïdie était apparue dans 27 % des cas après 10 ans. Mais ces statistiques comportent surtout un recul important ; pour ce qui est de l'hypothyroïdie précoce, généralement récupérable, les chiffres sont moins faciles à établir. Ils ne semblent pas excéder 5 pour 100 des cas traités. Mais une autre critique est à faire. Pour que le recul soit suffisant, il faut selon toute logique utiliser des cas traités depuis un certain temps déjà, à une période où la posologie de 131 I n'était pas encore très bien adaptée. De plus il est évident qu'un certain nombre d'hypothyroïdies après traitement isotopique ont échappé au recensement, parce qu'elles peuvent prendre des aspects atypiques : à côté du myxoedème classique, patent, l'insuffisance thyroïdienne peut prendre le masque d'une asthénie, d'une baisse du rendement

physique et psychique, d'un syndrome myasthénique avec crampes, engourdissement le matin. On peut dire que la suspiscion d'hypothyroïdie doit être permanente chez tous les sujets ayant reçu des doses thérapeutiques d'iode radic-actif. C'est cet état d'alerte qui permettra de dépister des formes atypiques, frustes, ignorées, qui cèderont de façon spectaculaire à l'opothérapie spécifique correspondante.

Il reste que la proportion des hypothyroïdies secondaires au traitement radio-isotopique des hyperthyroïdies reste élevée, comme le prouve la progression annuelle des chiffres qui l'expriment. L'insuffisance thyroïdienne chez ces sujets atteint 13 % à la fin de la troisième année qui suit le traitement par 131 I, 23 % à la fin de la huitième année, 27% à la fin de la dixième année (TUBIANA).

Cet accroissement a été désigné par H. BRICAIRE comme la tare majeure actuelle du traitement par l'iode radio-actif. Son évolution semble être biphasique :

- une première étape s'étend sur les trois premières années, elle est marquée d'une progression rapide, de l'ordre de 5 à 6 % par année ;
- une seconde étape s'étend de la troisième à la sixième année avec une progression annuelle de 2 à 3 % seulement ;
- au delà de la sixième année les hypothyroïdies ne se révèleraient plus que rarement, et peut-être même pourrait-on parler de stabilisation en attendant de nouveaux renseignements.

M. BERGER, PEYRIN et BRIERE, de Lyon, ont également abordé le problème de la fréquence des hypothyroïdies tardives après traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif en utilisant une enquête sur 96 malades et un recul de cinq à douze ans. Ces auteurs ont obtenu des

renseignements de différents centres donnant à la fin de la première année une fréquence de 7 à 12 %, suivie d'un accroissement annuel de 2 à 3 % avec après sept à dix ans, une fréquence de 25 à 40 %. Il s'agit de courbes régulièrement ascendantes dans lesquelles on n'aperçoit aucun palier prévisible.

L'enquête lyonnaise provenant du Laboratoire de Physique Biologique de la Faculté de Médecine porte aussi bien sur des adénomes toxiques que sur des goitres secondairement toxiques et que sur des Basedow typiques. Les doses thérapeutiques de 131 I ont été calculées, en millicuries, d'après le volume du corps thyroïde estimé à la palpation, l'importance du taux de fixation thyroïdienne à la 24° heure, la présence et l'importance de l'angle de fuite dans la courbe de fixation thyroïdienne ; différence entre la fixation à la 6° heure et la fixation à la 48 ° heure. La quantité d'iode radio-actif est calculée de telle sorte qu'elle délivre 10.000 rads à la thyroïde ; la dose a été supérieure pour les malades ne présentant pas de goitre.

Sur 172 malades convoqués cinq années au moins après le traitement, 96 ont répondu, sur lesquels des examens ont pu être pratiqués avec les résultats suivants :

dans 63 cas, une euthyroïdie a été constatée, soit 65,6 %

dans 4 cas, une hyperthyroïdie persistait, soit 4,2 %

dans 29 cas, une hypothyroïdie a été constatée, soit 30,2 %

Ces 29 hypothyroïdies ont été elles-mêmes subdivisées en :

- 13 cas (44,8 %) d'hypothyroïdie pos-thérapeutique fruste, non reconnue, parce que bien tolérée par le malade, mais cependant nette tant au point de vue clinique qu'au point de vue biologique ;
- 5 cas (17,2 %) d'hypothyroïdie post-thérapeutique de forte intensité,

qui cependant n'avait pas été diagnostiquée, et par conséquent n'avait pas été traitée ;

-11 cas (37,9 %) d'hypothyroïdie post-thérapeutique reconnue et traitée régulièrement.

Ce qui revient à dire que seule une hypothyroïdie post-radiothérapique sur trois est reconnue et recensée, à moins d'être systématiquement recherchée par un contrôle tardif du malade.

Sur les 63 sujets dits euthyroïdiens, 52 seulement ont donné des signes cliniques et biologiques d'équilibre thyroïdien réel, mais 11, soit 17,5 % des euthyroïdiens, étaient en fait menacés à brève échéance d'hypothyroïdie, puisqu'actuellement en pré-myxoedème. L'iode organique plasmatique était en effet déjà un peu inférieur à la normale, comme l'ont révélé des épreuves isotopiques avec 127 I.

Chez les 4 sujets demeurés hyperthyroïdiens, il y avait eu deux ou trois doses d'iode radio-actif et chez l'un d'eux deux thyroïdectomies.

L'hypothyroïdie a été diagnostiquée d'après le taux d'iode - organique plasmatique marqué : le taux moyen en a été modérément abaissé, à 3,39 microgrammes chez les sujets jugés prémyxoedémateux, nettement diminué, à 2,80 microgrammes dans les hypothyroïdies frustes et très bas, à 1,96 microgrammes dans les hypothyroïdiessévères.

Le cholestérol a dépassé 3 g/litre dans le cas d'hypothyroïdie clinique ; enfin le réflexogramme achilléen a été en moyenne supérieur à 400 millisecondes, (entre 340 et 580 millisecondes) en cas d'hypothyroïdie.

Cette enquête a donc montré que sur 96 sujets examinés 5 à 12 ans après le traitement d'une hyperthyroïdie par radio-diode 30,2 % ont été trouvés nettement hypothyroïdiens et 11,4 % ont été jugés menacés d'hypothyroïdie à brève échéance. Ces chiffres cadrent avec ceux généralement avancés, 13 % après un an et 48 % au bout de 10 ans chez les 252 malades traités par

TROTTER, 45 % au bout de six ans dans la série de CASSIDY, 12 % après un an et 40 % au bout de huit ans chez les 242 malades de CROOKS, alors que TUBIANA ne trouve que 23 % d'hypothyroïdies au bout de huit ans.

Il s'agit maintenant de tenter d'expliquer le mécanisme pathogénique de ces hypothyroïdies. Ont été invoquées :

- une atteinte vasculaire produite par l'irradiation : ce que n'a pas paru confirmer la vérification anatomopathologique ;(TUBIANA) ;
- une destruction progressive du tissu thyroïdien par auto-immunisation contre les molécules d'origine thyroïdienne, libérées dans la circulation à la suite des radio-lésions provoquées par l'irradiation. Certes, cette auto-immunisation est réelle, et l'on a pu en faire la preuve par la présence d'anti-corps dans le sang : mais selon EINHORN cette présence n'est que temporaire, et ne persiste pas plus d'un an. Or l'effet est à peine amorcé à ce moment, pour, au contraire, s'intensifier dans les années qui suivent.

Les arguments cliniques sont assez imprécis, voire contradictoires. TUBIANA parmi les facteurs susceptibles d'intervenir pour favoriser l'éventualité d'une hypothyroïdie secondaire au traitement radio-isotopique ,a analysé l'influence de l'âge, du sexe, de l'évolution de la fixation entre les mesures de la sixième et de la vingt quatrième heure : il n'a pas trouvé d'influence particulière de ces différents éléments étiologiques. Par contre, la dose d'irradiationreçue par le corps thyroïde lui paraît jouer un rôle essentiel : le pourcentage d'hypothyroïdies est d'autant plus élevé que la concentration intra-thyroïdienne d'iode radio-actif est plus importante. Mais, nous allons y revenir, le parallélisme posologie-hypothyroïdie est loin d'être absolu.

Sur 223 malades, SMITH et WILSON relèvent bien 30 % d'hypothyroïdies quatre ans après une dose de 7.000 rads, mais sur 212 malades, 9 % d'hypothyroïdies quatre ans après la dose d'irradiation de 3.500 rads. Des

doses élevées n'entraînent pas obligatoirement l'insuffisance thyroïdienne, qui peut apparaître après des quantités à la limite de l'activité.

H. BRICAIRE, lui, fait intervenir d'autres éléments : les hypothyroïdies post-radiothérapie sont relativement fréquentes dans les formes à petit goitre, par rapport aux formes à gros goitre. Naturellement dans la première catégorie, il doit figurer bon nombre de sujets d'abord traités chirurgicalement puis, après récidive, par 131 I. Ces constatations s'appuyent, nous allons le voir, sur les calculs dosimétriques. Par ailleurs, les hypothyroïdies sont particulièrement fréquentes après traitement des hyperthyréoses ayant eu à l'exploration isotopique standard un plateau de fixation, et plus encore une différentielle positive. Au contraire, rares sont les hypothyroïdies post-radiothérapiques dans les hyperthyroïdies à forme de cardiothyréose. Le rôle des doses radio-isotopiques itératives est diversement interprété : TUBIANA ne constate d'hypothyroïdie que dans 23 % des cas traités avec une seule dose, et dans 26 % des cas traités par plusieurs doses, alors que d'autres auteurs, dont BRICAIRE, ont tendance à donner aux doses répétées une certaine responsabilité dans l'insuffisance thyroïdienne ultérieure.

En définitive, un surdosage thérapeutique semble bien devoir être mis en cause dans cette hypothyroïdie post-radiothérapeutique : surdosage absolu non évident, mais surdosage relatif, proportionnel, plus plausible. C'est ce qui ressort de la statistique de TUBIANA:

- les malades dont la thyroïde a reçu plus de 120 microcuries par gramme de tissu en une dose ont fourni une proportion de 38 % d'hypothyroïdies ultérieures ;
- les malades dont la thyroïde a reçu une dose inférieure à 120 microcuries par gramme de tissu en une dose ont fourni une proportion de 19 % d'hypothyroïdies ultérieures.

Mais cet argument selon lequel un surdosage est en cause peut lui-même être subdivisé en éléments physiques d'unepart, en causes individuelles, dominées par la radio-sensibilité propre à chacun, d'autre part.

Les éléments physiques : on admet que pour agir favorablement sur une hyperthyroïdie, il faut que les tissus glandulaires reçoivent de 6.000 à 8.000 rads : c'est dire que la concentration doit atteindre environ 100 microcuries par gramme de tissu. Ce sont ces données qui servent de base au calcul de la dose d'iode radio-actif à administrer à un sujet particulier. Ce calcul se fonde sur deux paramètres fondamentaux :

- le poids de la glande ; il est bien évident que la dose à administrer sera d'autant plus élevée que la masse à irradier sera plus volumineuse ;
- l'avidité de la glande pour l'iode, la dose à administrer devant être, cette fois, inversement proportionnelle à cette avidité.

Malheureusement, les trois valeurs théoriques, dose d'irradiation, poids de la glande thyroïde, avidité de celle-ci pour l'iode, ne sont pas aisées à apprécier sans erreur :

- la dose à délivrer à la glande se situe entre 4.000 et 8.000 rads ; mais rien ne vient préciser si la dose idéale est de 6.000 ou de 8.000 rads, car ici intervient la radio-sensibilité tissulaire, élément tout individuel bien difficile à apprécier avant l'irradiation;
- le poids de la glande est très empiriquement apprécié, par la palpation par la confection d'un fantome, voire par la scintigraphie : mais on n'approche ainsi que des valeurs approximatives. On risque de faire une erreur par défaut si le corps thyroïde est volumineux, par excès s'il est petit. On constate que la fréquence des hypothyroïdies post-radiothérapiques varie en fonction du volume de la glande, parce que les goitres volumineux ont proportionnellement été moins irradiés que les

goitres volumineux ont proportio nnellement été moins irradiés que les goitres de petite dimension, souvent hyper-irradiés.

- il n'est pas jusqu'à l'évaluation de l'avidité iodée et donc de la dose de curies efficace, qui, malgré son caractère arithmétique, en principe objectif, n'entraîne des erreurs. L'avidité iodée de la glande esttrop souvent déterminée par le taux de fixation de l'isotope radio-actif à la 24° heure. On a reconnu le caractère assez rudimentaire de ce procédé, auquel on a substitué le calcul de la période réellement effective de l'iode radio-actif, compte tenu de sa demi-vie biologique, c'est-à-dire de sa décroissance biologique, très variable d'un sujet à l'autre, puisqu'elle se situe entre un et vingt jours, et de la décroissance physique de l'iode 131, c'est-à-dire de sa demi-vie physique, qui est, elle, une constante de huit jours. Certes, il s'agit d'une méthode longue, délicate, hautement spécialisée, qu'il est difficile d'utiliser en pratique courante, ce que l'on peut regretter car elle est en mesure de limiter les risques d'erreurs dans le calcul de la dose de millicuries à prescrire dans un cas donné.

Les causes individuelles interviennent très largement dans la responsabilité du surdosage. Nous rejoignons ici la grande inconnue qui a nom radiosensibilité, seule explication plausible de l'irrégularité et de l'imprévisibilité de l'effet thérapeutique d'une dose correctement calculée. Dans un cas, elle assurera en une fois la guérison de l'hyperthyroïdie. Dans un autre cas, apparemment soumis à la même technique, l'effet sera insuffisant ou nul ; et dans un troisième cas, la dose pourtant bien adaptée va entrainer l'apparition précoce ou tardive d'une insuffisance thyroïdienne. Malgré bien des recherches étiologiques, rien ne vient rendre compte de ces différences d'actio n : âge, sexe, hérédité, conditions pathologiques particulières, par analogie à la cardiothyréose qui est,

on le sait, un facteur de radiorésistance chez les hypothyroïdiens.

Un autre aspect des hypothyroïdies post-radiothérapiques demeure plus obscur encore : nous voulons parler de cette évolution chronologique qui se poursuit pendant des années selon un rythme variable au moins diphasique, relativement rapide d'abord, plus lent ensuite. On ne peut que formuler des hypothèses dont les plus intéressantes à retenir sont les suivantes :

- il pourrait s'agir de la diminution progressive du capital cellulaire du corps thyroïde ;
- il pourrait s'agir de troubles de l'hormonogénése thyroïdienne provoqués par l'iode radio-actif ;
- il pourrait enfin s'agir de la création, par l'irradiation isotopique d'une maladie auto-immune, tissulaire, au niveau du parenchyme glandulaire, et qui une fois déclenchée s'entretiendrait elle-même. O'GORMAN et STAFFURTH, en collaboration avec BALLENTYNE (1964) ont cherché à prévoir l'éventualité d'une hypothyroïdie ultérieure chez des Basedowiens traités par iode radio-actif, en étudiant des traceurs et surtout en dosant les auto-anticorps antithyroïdiens ; les résultats ont été négatifs, comme l'ont été les effets des facteurs tels que la gravité de l'état thyrotoxique, le délai écoulé entre le début de l'hyperthyroïdie et le moment où le traitement radio-isotopique a été entrepris, la nature et la durée des traitements antithyroïdiens antérieurs à l'irradiation.

Une orientation récente d'étude en pathologie thyroïdienne, comme d'ailleurs dans d'autres domaines de l'immunologie , a été la

recherche des anticorps antithyroïdiens dans les maladies de Basedow non encore traitées, avec étude simultanée du Long Acting Thyroid Stimulator, LATS. L'incidence de celui-ci dans le sérum entier varie de 14 à 76 % selon les auteurs, avec une moyenne de l'ordre de 25 % dans les Basedow non traités ; le taux est plus élevé lorsqu'il est calculé sur les seules exophtalmies basedowiennes et plus encore lorsqu'existe un mysoedème prétibial. L'immunofluorescence a montré à BONNYNS et VAN HAELST une association significative entre la présence du LATS et celle des anticorps antimicrosomiaux dans le sérum des Basedowiens non traités. Il n'est pas impossible qu'une telle étude , chez ces malades, avant la mise en oeuvre du traitement antithyroïdien, permette dans une certaine mesure de prévoir la fréquence de l'hypothyroïdie iatrogène, presqu'inéluctable s'il s'agit vraiment d'une affection auto-immune qui, une fois déclenchée, s'entretiendra elle-même. Mais de telles recherches à peine ébauchées, ne sauraient être considérées comme aboutissant à des applications pratiques dans un proche avenir.

V. Discussion .

Dans l'état actuel de nos connaissances, concernant aussi bien la physiopathogénie de la maladie de Basedow, que les indications et les résultats de ses traitements, iode, antithyroïdiens de synthèse, radio-iode, thyroïdectomie, les méthodes utilisées restent justifiées et dans l'ensemble efficaces. Il faut cependant reconnaître que l'hyperthyroïdie traitée n'est pas toujours synonyme d'hyperthyroïdie guérie, et en particulier, admettre que dans une proportion non négligeable des cas, le traitement dépasse son but, et transforme l'hyperthyroïdien en hypothyroïdien. Le plus souvent cette transformation demeure discrète et tolérable. Mais elle peut s'intensifier, et devenir presqu'aussi alarmante que l'état antérieur que l'on avait cherché à corriger. Sans abandonner en particulier le traitement par radio-iode, il faut certainement le soumettre à des règles nouvelles susceptibles d'éviter l'insuffisance thyroïdienne. De même une attitude prudente saura de plus en plus prévoir et prévenir la crise thyrotoxique.

L'hypothyroïdie secondaire, si elle représente l'inconvénient principal du traitement des Basedow par radio-iode, n'est habituellement pas intense, elle reste le plus souvent fruste, ce qui explique sa fréquente méconnaissance. Le complément essentiel de cette thérapeutique consiste donc à lui associer un système efficace de dépistage des hypothyroïdies secondaires, trop souvent ignorées, mais n'en diminuant pas moins le

malade sur le plan physique comme sur le plan psychique. e malade traité doit donc être informé du risque qu'il encourt ; il sera en outre soumis à un contrôle biologique systématique, et prolongé : avant tout, un dosage d'iodémie organique, un dosage de cholestérol, un réflexogramme : cela le troisième mois, le sixième mois, le douzième mois après le traitement, puis annuellement, et toujours par le même laboratoire. On pourra ainsi suivre la baisse de l'activité fonctionnelle de la thyroïde et prévoir le moment d'un éventuel passage en hypothyroïdie : dès que le taux d'iode organique plasmatique atteint la limite inférieure de la normale, soit 3,5 microgrammes par 100 millilitres de sérum, le traitement substitutif devra être mis immédiatement en oeuvre. Une telle conduite thérapeutique doit minimiser les risques d'hypothyroïdie dans les applications d'une méthode dont la valeur n'a plus besoin d'être soulignée.

Nous avons vu plus haut qu'une conception auto-immune de la maladie de Basedow se fondait sur la présence du LATS présent dans le sérum de 30 pour 100 des hyperthyroïdiens non traités, et plus fréquemment encore en cas d'exophtalmie, ou de myxoedème prétibial. On s'est demandé si le LATS était ou non en rapport respectif avec les anticorps anti-thyroglobuliniques ; si le LATS que l'on a identifié comme une gamma-globuline de type 7 S (Ig G) ne devait pas être considéré comme un auto-anticorps. L'hypothèse selon laquelle le LATS pourrait à long terme, par l'intermédiaire de son action thyréotrope, induire un processus de destruction thyroïdienne, reste discutable. Il reste que la théorie auto-immune de la maladie de Basedow est compatible avec la corrélation entre le risque d'hypothyroïdie post-thérapeutique et la présence d'infiltrats lympho-plasmocytaires ou d'anticorps anti-thyroïdiens. On pourrait en rapprocher la guérison, mal expliquée, d'une proportion notable de maladies de Basedow par les antithyroïdiens de synthèse, lesquels n'ont pourtant pour effet que de bloquer

temporairement, l'hormonogénèse.

o

Si bien des incertitudes demeurent sur la physiopathogénie de certains accidents du traitement de la maladie de Basedow, crise thyrotoxique, hypothyroïdie précoce ou à long terme, sur le plan pratique la situation est plus claire. Elle est dominée par une prudence fondée sur la pmultiplication d'examens pré-opératoires, pré-radiothérapiques, par l'application de techniques appropriées à chaque cas, par une surveillance vigilante des sujets traités, non seulement dans les mois qui suivent, mais périodiquement, pendant des années. Ces examens systématiquement effectués chez des anciens hyperthyroïdiens apparemment guéris ont révélé la possibilité d'hypothyroïdies infra-cliniques, bien tolérées, mais qui n'en représentent pas moins un risque potentiel permanent de décompensation brusque. Etant donné la qualité des moyens thérapeutiques actuels, il serait illogique de la grever de complications évitables le plus souvent .....

VI. Conclusions .

I. La maladie de Basedow connaissait, il y a un demi-siècle une évolution le plus souvent mortelle, par insuffisance cardiaque irréversible, par cachexie. Avec les progrès de l'endocrinologie, de l'hormonologie, on put lui opposer des méthodes thérapeutiques telles que la radiothérapie, efficace dans moins de la moitié des cas, la thyroïdectomie subtotale, suivie dans uncinquième des cas d'une crise thyrotoxique aiguë mortelle.

II. A cette tragique situation de naguère, il faut opposer le tableau actuel, duquel la mortalité a pratiquement disparu, grace à la mise en oeuvre de moyens tels que l'iodothérapie, les antithyroïdiens de synthèse, la thérapeutique radio-isotopique par 131 I, les bêta -bloquants, propranolol surtout, la chirurgie thyroïdienne s'exerçant sur des sujets redevenus par le traitement médical pré-opératoire euthyroïdiens.

III. Toutefois, il n'a pas été possible de faire totalement disparaître les crises thyrotoxiques, spontanées, ou post-opératoires, post-infectieuses, post-traumatiques. Mais une meilleure connaissance de leur mécanisme physiopathognéique permet d'en limiter la fréquence, de les prévoir, de les traiter le plus souvent avec efficacité.

IV. Un autre aspect de la rançon des thérapeutiques actives à opposer à

la maladie de Basedow est représenté par les formes traitées dites parfois surguéries, dans lesquelles l'hyperthyroïdie a été remplacée par une insuffisance thyroïdienne précoce ou tardive. Ce type de complication est surtout le fait du traitement par iode radio-actif, dont la posologie pour chaque cas particulier reste difficile à préciser. En maniant avec prudence l'isotope, en multipliant les explorations préliminaires, les examens ultérieurs, il doit être possible de bénéficier au maximum d'une méthode dont la valeur ne se discute plus, sans la grever d'une hypothyroïdie généralement discrète et bien tolérée, mais qui n'en représente pas moins un risque potentiel permanent. Tout sujet traité par la méthode radio-isotopique doit donc continuer à être régulièrement surveillé, et cela pendant des années. Les nouvelles conceptions immunologiques de la maladie de Basedow apportent une justification de ces mesures de prudence.

Bibliographie .

BASTENTE P. A.
CAUCHIE CH.
STERNON J. E.
Crise thyrotoxique spontanée. Etude de dix cas
Presse Med. 27 aout - 3 sept. 1966 74 p. 1849 - 1852

BERGER M.
PEYRIN J. O.
BRIERE J.
Sur la fréquence des hypothyroïdies tardives après traitement de l'hyperthyroïdie par le radio-iode 131. Résultats d'une enquête portant sur 96 malades avec un recul de cinq à douze ans.
Presse méd. 16 Mars 1968 76 p. 607-610

BRICAIRE H.
JOLY J.
La guanéthidine en pathologie thyroïdienne
Ann. endocrinol 1965 26 p. 431 - 438

BRICAIRE H.
JOLY J.
Myxoedème et coronarite
Entretiens de Bichat Médecine 1967 p. 463

BRICAIRE H.
JOLY J.
Quelques progrès récents dans les traitements médicaux de l'hyperthyroïdie
Presse Méd. 17 Juin 1967 75 p. 1517 - 1521

BRICAIRE H.
MAUVAIS JARVIS P.
NETTER A.
VALLEE G.
PEQUIGNOT H.
Les risques lointains du traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif
Presse Méd. 10 Fev. 1968 76 p. 327 - 330

BRICAIRE H.
LEPRAT J.
Problèmes thérapeutiques actuels de l'hyperthyroïdie
Gazette des Hôp. 1970 p. 537 - 542

BRICAIRE H.
PANDOS
Etude clinique de l'action d'un agent bêta-bloquant (LB46) sur certaines manifestations de l'hyper et de l'hypothyroïdie
Presse Méd. 26 Nov 1971 79 p. 2301 - 2304

DANOWSKI T.S.
Clinical endocrinology
Williams and Wilkins Co Baltimore 1962 II

DE GENNES L.
Maladies des glandes endocrines
Collection Médico-Chirurgicale Flammarion Paris

GILBERT DREYFUS
La mort des Basedowiens
Bull. Acad. Médecine 7 mars 1972

GUINET P.
Réflexions sur l'hyperthyroïdie traitée
Presse Méd. 14 Mars 1970 78 p. 581 - 582

GUY LAROCHE
Les crises thyrotoxiques des Basedowiens
La clinique 1962 57 p. 545 - 546

JOLY J.
Les complications cardiaques de l'hyperthyroïdie et leur traitement
Médecine et Hygiène 1964 22 p. 676 - 681

LAMBERG B.A.
The medical thyroid crisis
Acta Med. Scand. 1959 164 p. 479 - 488

MAHAUX H.
Les crises aigues des hyperthyroïdiens. Etude physiopathologique
Revue belge des Sciences Méd. 1945 16 p. 21 - 30

ORGIAZZI J.
POUSSET G.
DURAND H.
Etude simultanée du LATS et des anticorps anti-microsomiaux chez les Basedowiens non traités
Presse Méd. 22 mai 1971 79 p. 1167 - 1168

SALTIEL H.
SCHAISON G.
VALCKE J.C.
Physiopathologie actuelle de la maladie de Basedow
Presse Méd. 25 oct. 1969 77 p. 1605 - 1608

SHELDON S.
Clinical study of thyroid storm
Ann. Int. Med. 1960 52 p. 626 - 631

VAN CAUWENBERGE H.
La crise thyréotoxique, manifestations cliniques et traitement. La thyroïde
Problèmes actuels d'endocrinologie 1964 8 p. 41 - 50

WEAVER J.A.
JONES A.
SMITH R.A.
Thyrotoxic coma (apothétic crisis)
Brit. Med. Journ. 1956 1 p. 20 - 30

WELDSTEIN S.S.
SLODKI S.J.
KAGANIEC G.I.
BRONSKY D.
A clinical study of thyroid storm
Ann. Int. Med. 1960 52 p. 626 - 633

ZONDEK H.
The thyroid storm. The comatose form
Diseases of the Endocrine glands 155 pp
Arnold ed. 1935

Table des Matières .

		pages
I.	Introduction	1
II.	Historique	4
III.	La crise thyrotoxique. Pronostic actuel	9
IV.	L'hypothyroïdie iatrogène. Pronostic actuel	17
V.	Discussion	30
VI.	Conclusions	33
	Bibliographie	35